

PHARMACOLOGIE DES RECEPTEURS ADRENERGIQUES ET DOPAMINERGIQUES. IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES

A. Berdeaux^{*}, A. Edouard^{**} - Services de Pharmacologie^{*} et d'Anesthésie-Réanimation^{**}, Centre Hospitalier de Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France.

INTRODUCTION

La traditionnelle classification fonctionnelle des récepteurs adrénergiques en deux sous-types α et β -adrénergiques selon Ahlquist [1] et la distinction de deux sous-types de récepteurs 1- et 2-adrénergiques selon Lands [2] a su résister à l'assaut du temps et des techniques de la pharmacologie moléculaire. Il en va de même pour les récepteurs dopaminergiques périphériques habituellement subdivisés en récepteurs DA₁ et DA₂ [3]. Ces nomenclatures sont probablement éternelles car elles reposent sur l'observation d'effets pharmacologiques indiscutables (tachycardie, vasoconstriction, augmentation de la diurèse par exemple) liés à l'interaction entre un ligand et un récepteur. Bien que fréquemment réalisée chez des sujets sains, cette observation est utile pour le raisonnement thérapeutique. En revanche, la pharmacologie moléculaire nous a permis de comprendre comment ces

récepteurs pouvaient interagir entre eux (mécanismes dits de *cross-talk*) et comment leur dynamique était régulée dans différents états physiopathologiques. Le premier objectif de cet exposé est de préciser la pharmacologie des récepteurs adrénergiques et dopaminergiques à l'état normal, et leur évolution au cours de certaines situations pathologiques. Les caractéristiques des principaux médicaments utilisables en pratique clinique seront ensuite rappelées avant de schématiser leur modalité d'utilisation dans une pathologie particulière : le choc septique.

1. PHYSIOLOGIE DES RECEPTEURS ADRENERGIQUES ET DOPAMINERGIQUES

1.1. RECEPTEURS ADRENERGIQUES PERIPHERIQUES

1.1.1. RECEPTEURS ADRENERGIQUES MYOCARDIQUES

Contrairement à la classification de Lands [2], les deux sous-types de récepteurs 1- et 2-adrénergiques coexistent physiologiquement au niveau du myocarde. L'analyse des liaisons entre un radioligand spécifique et ces récepteurs montre qu'il y a environ 14 à 40 % de récepteurs 2-adrénergiques au niveau du ventricule et 20 à 55 % au niveau du tissu auriculaire [4]. Ces récepteurs sont fonctionnellement couplés par une protéine Gs (s = stimulatrice) à l'adénylate cyclase (Figure 1) et leur stimulation engendre des effets inotropes, chronotropes et dromotropes positifs via l'augmentation de l'adénine monophosphate cyclique (AMPC) et de la protéine kinase A (PKA).

Il existe aussi des récepteurs 2-adrénergiques au niveau des terminaisons post-ganglionnaires des nerfs sympathiques cardiaques (autorécepteurs présynaptiques) dont la stimulation augmente la libération de noradrénaline dans la fente synaptique. A l'inverse, la stimulation des classiques récepteurs 2-adrénergiques présynaptiques par la noradrénaline diminue la libération de ce neuromédiateur.

Enfin, des récepteurs 1-adrénergiques sont présents au niveau des cardiomyocytes humains ; leur stimulation engendre un effet inotrope positif via l'activation de la phospholipase C et la synthèse de phospho-inositols [5]. Outre le fait que la transduction de l'effet inotrope positif des agonistes 1-adrénergiques soit différente de celle des 1/2-récepteurs, elle se caractérise par une cinétique plus lente et plus durable, et s'observe surtout aux basses fréquences de stimulation.

1.1.2. RECEPTEURS ADRENERGIQUES VASCULAIRES

Classiquement, les récepteurs -adrénergiques vasculaires sont de type 2 et leur stimulation engendre une vasodilatation. Cette notion est admise au niveau des vaisseaux de résistance de tous les organes. Cependant, il a été récemment démontré qu'une très forte proportion de récepteurs 1-adrénergiques était aussi présente au niveau des gros vaisseaux de conductance de certains territoires, notamment coronaires [6]. Pour l'essentiel, la stimulation de ces récepteurs 1 et/ou 2-adrénergiques vasculaires est endothélium-indépendante [6].

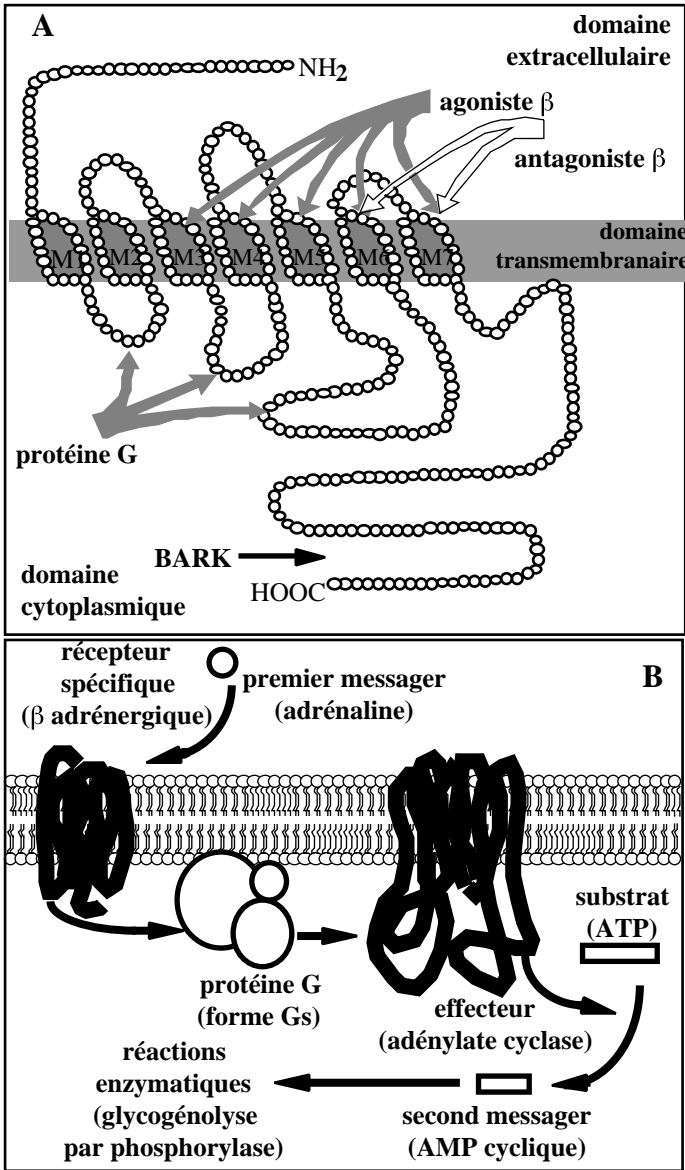


Figure 1

A. Schéma de la structure moléculaire d'un récepteur β -adrénergique mettant en évidence les trois parties : la partie transmembranaire intervient comme poche de fixation du ligand, des médicaments agonistes et antagonistes. La partie intracytoplasmique s'articule avec la protéine G. L'intervention d'une kinase, telle la β -adrenergic receptor kinase, peut phosphoryler l'extrémité du récepteur et le désensibiliser. - B. Schématisation du fonctionnement du récepteur β -adrénergique avec la liaison du ligand ou premier message au récepteur, la stimulation de la protéine G avec activation de l'effecteur, l'adénylate cyclase. L'adénine monophosphate cyclique (AMPc) formée à partir de l'ATP est le second message avec les réactions enzymatiques secondaires responsables de l'effet.

La différenciation «anatomique» initiale des récepteurs 1- et 2-adrénergiques en récepteurs post- et pré-synaptiques est aujourd'hui obsolète puisque la présence simultanée de récepteurs 1- et 2-adrénergiques au niveau du muscle lisse vasculaire est bien démontrée. Leur stimulation entraîne une vasoconstriction en partie atténuée par la libération simultanée de monoxyde d'azote (NO) d'origine endothéliale (EDRF). La transduction pharmacologique au niveau des récepteurs 1- (activation de la voie des phospho-inositols) et 2-adrénergiques [(activation d'une protéine Gi (i = inhibitrice) et inhibition de la voie de l'adénylate cyclase] est radicalement différente mais aboutit dans les deux cas à l'augmentation du calcium intracellulaire via l'ouverture des canaux L sensibles aux antagonistes calciques. La vasoconstriction résultant de la stimulation sympathique est surtout le fait des récepteurs 1-adrénergiques au niveau des artères et des récepteurs 2-adrénergiques au niveau des veines. Enfin, au niveau de la terminaison des fibres nerveuses sympathiques post-ganglionnaires vasculaires, la stimulation des récepteurs 2-adrénergiques diminue la libération de noradrénaline dans la fente synaptique.

1.1.3. RECEPTEURS ADRENERGIQUES RENAUX

Les tubules rénaux comme l'appareil juxtaglomérulaire sont très richement innervés par des terminaisons nerveuses sympathiques et les deux types de récepteurs 1- et 2-adrénergiques coexistent dans le rein. Bien que les récepteurs 1-adrénergiques prédominent au niveau des vaisseaux (vasoconstriction), ce sont les récepteurs 2-adrénergiques qui sont les plus abondants (glomérules, tubes proximaux et collecteurs). C'est l'inverse pour les récepteurs 1-adrénergiques puisque le sous-type 1 est prédominant au niveau des cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, des glomérules, des tubes distaux et collecteurs. Bien que la stimulation des récepteurs 1- et 2-adrénergiques augmente la libération de rénine, ce phénomène est surtout le fait des récepteurs 1-adrénergiques dans les conditions physiologiques normales. L'inhibition de la libération de rénine par les récepteurs 2-adrénergiques a été décrite expérimentalement, mais la signification physiologique de ce phénomène reste incertaine. Enfin, l'activation des récepteurs 1- et 2-adrénergiques accroît la réabsorption tubulaire de l'eau et du sodium alors que la stimulation des récepteurs 2-adrénergiques provoque le phénomène inverse.

1.2. RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES PERIPHERIQUES

Les récepteurs dopaminergiques périphériques sont classés en deux sous-types appelés DA1 et DA2 [3]. Au niveau du système nerveux central, il faut rappeler que la classification des récepteurs dopaminergiques est différente et que d'autres récepteurs (DA3 par exemple) ou sous-types de récepteurs sont décrits.

Les récepteurs DA1 sont localisés au niveau du muscle lisse des vaisseaux rénaux, mésentériques et cardiaques. Leur stimulation engendre une vasodilatation. Au niveau du rein, des récepteurs DA1 sont également localisés au niveau des tubules proximaux et distaux et leur activation par des agonistes sélectifs inhibe la réabsorption de l'eau et du sodium [7]. Les récepteurs DA1 sont aussi présents au

niveau de l'appareil juxtaglomérulaire et leur activation entraîne une inhibition de la sécrétion de rénine. Inversement, cette sécrétion de rénine atténue les effets diurétiques et natriurétiques des agonistes dopaminergiques DA₁. Enfin, les récepteurs DA₁ sont assez abondants dans les ganglions sympathiques périphériques et leur stimulation tend à diminuer la transmission nerveuse à ce niveau. Ceci explique pour une très large part l'hypotension orthostatique des malades parkinsoniens traités par la L-dopa lorsque celle-ci n'est pas associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase.

Les récepteurs DA₂ dopaminergiques ont d'abord été découverts au niveau des terminaisons post-ganglionnaires des nerfs sympathiques où ils exercent un rôle d'inhibition pré-synaptique de la libération de noradrénaline. Accessoirement ils inhibent aussi la transmission sympathique ganglionnaire car leur co-localisation avec les récepteurs DA₁ a été décrite. En pratique, la stimulation des récepteurs DA₂ diminue la transmission sympathique périphérique au prorata du tonus de base de ces fibres, et ceci peut conduire à une hypotension artérielle et surtout à une bradycardie importantes. Il est bon de souligner ici que l'hypotension artérielle également observée lors de l'administration d'agents agonistes DA₁ n'est pas fonction du tonus sympathique de base car ces récepteurs dopaminergiques sont essentiellement localisés au niveau post-synaptique, à la grande différence des DA₂. Les récepteurs DA₂ sont enfin abondants au niveau du cortex surrénalien et leur stimulation inhibe la sécrétion d'aldostérone. L'administration chronique d'agonistes dopaminergiques présentant une forte affinité pour ces récepteurs inhibe la réabsorption du sodium.

2. DYNAMIQUE DES RECEPTEURS ADRENERGIQUES

Un des apports les plus remarquables de la pharmacologie de ces dix dernières années dans le domaine des récepteurs adrénergiques a été de caractériser leur «dynamique» dans certaines conditions physiopathologiques comme l'insuffisance cardiaque ou le sepsis. Ceci a été rendu possible grâce à la mise au point des méthodes de liaison (*binding*) de ces récepteurs, et surtout de leurs sous-types, avec des ligands spécifiques à partir d'éléments sanguins riches en ces récepteurs (par exemple les plaquettes pour les récepteurs α -adrénergiques et les lymphocytes pour les récepteurs β -adrénergiques). Plus récemment, ces techniques ont été appliquées à l'analyse directe de ces récepteurs au niveau de tissus prélevés par biopsies et cette investigation s'étend actuellement aux systèmes de transduction de ces récepteurs par l'analyse des protéines G, des isoformes de seconds messagers (AMPC, GMPC) et des protéines de transduction (adénylate cyclase, protéines kinases A et C).

Pour une large part, les résultats de ces études sont encore du domaine de la recherche fondamentale car s'il est déjà difficile de caractériser de manière reproductible une altération de la dynamique de ces récepteurs propre à une maladie

(*down-regulation* ou modification d'affinité par exemple), il est encore plus difficile de démontrer que cette anomalie se traduit de manière significative par une dysfonction organique type. La mise au point de modèle d'animaux transgéniques est sûrement ici une des clés du problème qui permettra de faire un nouveau bond en avant dans la compréhension de ces mécanismes physiopathologiques et ultérieurement de les corriger. Pour l'heure, des progrès de la connaissance existent au cours du vieillissement, de l'insuffisance cardiaque et des états septiques.

2.1. RECEPTEURS ADRENERGIQUES ET VIEILLISSEMENT

Le vieillissement est caractérisé par une progressive altération de la balance physiologique entre les tonus sympathique et parasympathique [8]. D'une manière assez générale, le tonus sympathique s'accroît avec l'âge comme en atteste l'augmentation des catécholamines plasmatiques et une libération accrue de noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques périphériques. Parallèlement, le tonus vagal s'atténue au niveau du cœur et ceci est la cause principale de la modification de variabilité de la fréquence cardiaque des sujets âgés. Ce déséquilibre sympatho-vagal est en rapport avec la diminution de la réactivité des systèmes baroréflexes à haute et basse pression dont l'effet inhibiteur naturel sur la fréquence de décharge des pace-makers cardiaques décroît avec l'âge. En pratique, ces déséquilibres du système nerveux autonome liés au vieillissement conduisent à une diminution de la réactivité des récepteurs adrénergiques cardiaques et périphériques du fait de leur *down-regulation* (diminution du nombre de ces récepteurs). Ceci est surtout marqué au niveau des récepteurs β_1 -adrénergiques artériels. A l'inverse, la diminution du tonus vagal et l'augmentation du tonus adrénergique favorisent la survenue des troubles du rythme cardiaque.

2.2. RECEPTEURS ADRENERGIQUES ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'hyperadrénergisme est une caractéristique essentielle de l'insuffisance cardiaque et la concentration de catécholamines circulantes est un des meilleurs indicateurs du pronostic de la mortalité liée à cette maladie chronique dégénérative [9]. A cette hyperstimulation des récepteurs adrénergiques correspond un phénomène de désensibilisation des récepteurs caractérisé d'une part par une réduction de l'affinité des récepteurs concernés pour les catécholamines endogènes (adrénaline et noradrénaline) et d'autre part par une diminution de la transduction entre le ligand et l'activation de l'adénylate cyclase (découplage entre le récepteur β -adrénergique, la protéine Gs et l'adénylate cyclase). Si la stimulation adrénergique est très intense, il peut y avoir internalisation des récepteurs β -adrénergiques avec diminution de leur nombre à la surface membranaire (*down regulation*) du fait de leur phosphorylation par une protéine kinase AMPc dépendante et par une kinase spécifique appelée BARK (*β -adrenergic receptor kinase*) (figure 1) [10]. L'ensemble de ces phénomènes aboutit à une réduction de la réponse pharmacologique observée lors de l'administration d'un agoniste β -adrénergique. Ce phénomène est surtout très marqué pour les récepteurs β_1 -adrénergiques et ne l'est pratiquement pas pour les

récepteurs β_2 - et β_1 -adrénergiques ; cela explique l'inversion du rapport de densité des récepteurs β_1/β_2 myocardiques dans cette maladie. A l'inverse, le blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques peut entraîner un phénomène inverse, une *up-regulation*, caractérisé par une augmentation du nombre des récepteurs β_1 -adrénergiques membranaires. Cependant, certains β -bloquants comme le pindolol ou le carvedilol n'induisent pas une *up-regulation* et aucune explication n'est actuellement satisfaisante pour rendre compte de ces différences [11].

Les conséquences thérapeutiques de ces phénomènes de *down-* et de *up-regulation* sont de deux ordres et concernent surtout les β -bloquants.

D'une part, un phénomène de rebond peut se manifester à l'arrêt brutal du traitement β -bloquant en raison d'une stimulation sympathique alors non freinée face à un nombre élevé de récepteurs fonctionnels. Des conséquences néfastes sont à craindre, notamment chez le coronarien (récidives d'angor, infarctus) et il importe de n'arrêter le traitement qu'en cas de nécessité absolue et de manière progressive dans ce cas.

D'autre part, la *up-regulation* résultant du blocage des β_1 -récepteurs a conduit à proposer ces substances dans le traitement de fond des formes modérées d'insuffisance cardiaque. Ceci semble paradoxal puisque les β -bloquants sont classiquement contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque aiguë ; toutefois, l'administration de doses moyennes et surtout progressivement croissantes de β -bloquants permet d'obtenir une amélioration de la fonction ventriculaire gauche et de la symptomatologie fonctionnelle avec réduction de la fréquence des épisodes de décompensation. Le bénéfice en terme de mortalité continue de faire l'objet d'essais cliniques à grande échelle. La méta-analyse des essais les plus récents permet d'envisager une réduction de 30% de la mortalité avec un effet peut-être meilleur avec les β -bloquants non sélectifs par rapport aux bloqueurs β_1 -sélectifs. L'antagonisme de ces substances vis-à-vis des effets délétères de la stimulation sympathique cardiaque serait l'explication la plus probable de cet effet bénéfique. Les inter-relations entre l'effet bradycardisant, l'amélioration de la fonction ventriculaire et l'amélioration du pronostic, suggérées notamment par l'étude CIBIS avec le bisoprolol, doivent faire l'objet d'investigations complémentaires pour déterminer les paramètres d'efficacité maximale d'un tel traitement [12].

2.3. RECEPTEURS ADRENERGIQUES ET SEPSIS

L'hypotension artérielle au cours des états septiques sévères est la conséquence d'une vasoplégie périphérique fréquemment associée à une dysfonction myocardique aiguë, précoce, biventriculaire, de gravité variable. La première contribue à l'altération des capacités d'extraction périphérique de l'oxygène en perturbant la distribution du flux sanguin entre les organes et au sein d'un même organe. L'absence de lésions histologiques spécifiques cardiaques et la réversibilité de la dysfonction myocardique prouvent son caractère fonctionnel et non structurel. Au cours de la cardiomyopathie septique chez l'homme, des modifications des récepteurs β -adrénergiques et des protéines G_i , semblables à celles rapportées au

cours de l'insuffisance cardiaque avec hyperstimulation sympathique, ont été décrites [13]. Par ailleurs, les cytokines inflammatoires altèrent indirectement la transduction α -adrénergique et la formation d'AMPc, en particulier intracardiaque [14]. Ces substances (IL-1, TNF, Interféron-, etc) sont en effet capables, de manière synergique et en présence d'insuline, d'activer massivement la synthèse d'oxyde nitrique (NO) par induction de la NO synthase (NOS2) dans les cellules vasculaires (source de vasoplégie) et dans le cardiomyocyte. A ce niveau, en augmentant le GMPc via l'activation de la guanylate cyclase soluble, le NO diminue à son tour l'AMPc formé lors de l'activation du récepteur α -adrénergique (activation de la PKG et/ou de la phosphodiesterase GMPc-dépendante impliquée dans la dégradation endogène de l'AMPc). Il en résulte une diminution rapide de l'inotropisme cardiaque par les catécholamines du fait de la diminution de l'entrée de calcium via les canaux calciques de type L, voltage-dépendants. A plus long terme, cette diminution de la surcharge calcique pourrait diminuer le dysfonctionnement métabolique du cardiomyocyte. Ce mécanisme, en fait protecteur, permettrait d'expliquer la plus grande altération de fraction d'éjection ventriculaire gauche des survivants à un choc septique par comparaison avec les décédés [15].

3. PHARMACOLOGIE DES AGONISTES ADRENERGIQUES ET DOPAMINERGIQUES

Les progrès réalisés dans la connaissance des récepteurs adrénergiques et dopaminergiques contrastent avec le peu d'innovations thérapeutiques apportées dans la pratique médicale quotidienne. Toutefois, si les nouveaux médicaments sont rares, les progrès de la connaissance améliorent leur utilisation. Les agonistes adrénergiques et dopaminergiques contribuent à atteindre les objectifs classiques du traitement des insuffisances circulatoires aiguës : rétablir une pression de perfusion, assurer un transport artériel en oxygène adéquat, restaurer la capacité d'extraction périphérique de l'oxygène. Le bénéfice apporté par ces médicaments impose la connaissance de la variabilité de leurs effets au niveau de la globalité du système cardiovasculaire et surtout au niveau des circulations régionales.

3.1. DESCRIPTION DES MEDICAMENTS

3.1.1. ADRENALINE, NORADRENALINE

L'adrénaline, dérivé méthylé de la noradrénaline (Figure 2), stimule tous les récepteurs adrénergiques : les effets attendus peuvent être une stimulation inotrope, chronotrope et dromotrope (1), une relaxation du muscle lisse vasculaire et bronchique (2) et une vasoconstriction (1). La variation interindividuelle des effets d'une perfusion nécessite un monitoring cardiovasculaire adéquat, cérébral et rénal au cours des administrations d'adrénaline car la prédictibilité de l'effet en fonction de la posologie est faible. Toutefois, la très faible posologie de 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{min}$ entraîne un effet β -adrénergique prédominant. Puis, 2 à 10 $\mu\text{g}/\text{min}$

(25 à 120 ng/kg/min) élèvent la fréquence cardiaque, renforcent la contraction cardiaque, accélèrent la vitesse de conduction auriculoventriculaire et réduisent la période réfractaire. Finalement, plus de 10 µg/min (> 120 ng/kg/min) entraînent une vasoconstriction généralisée par agonisme α -adrénergique et stimulation de la sécrétion de rénine. Une bradycardie réflexe est décrite chez le sujet sain au cours de l'élévation tensionnelle ; elle manque souvent en pratique clinique où la tachycardie prédomine.

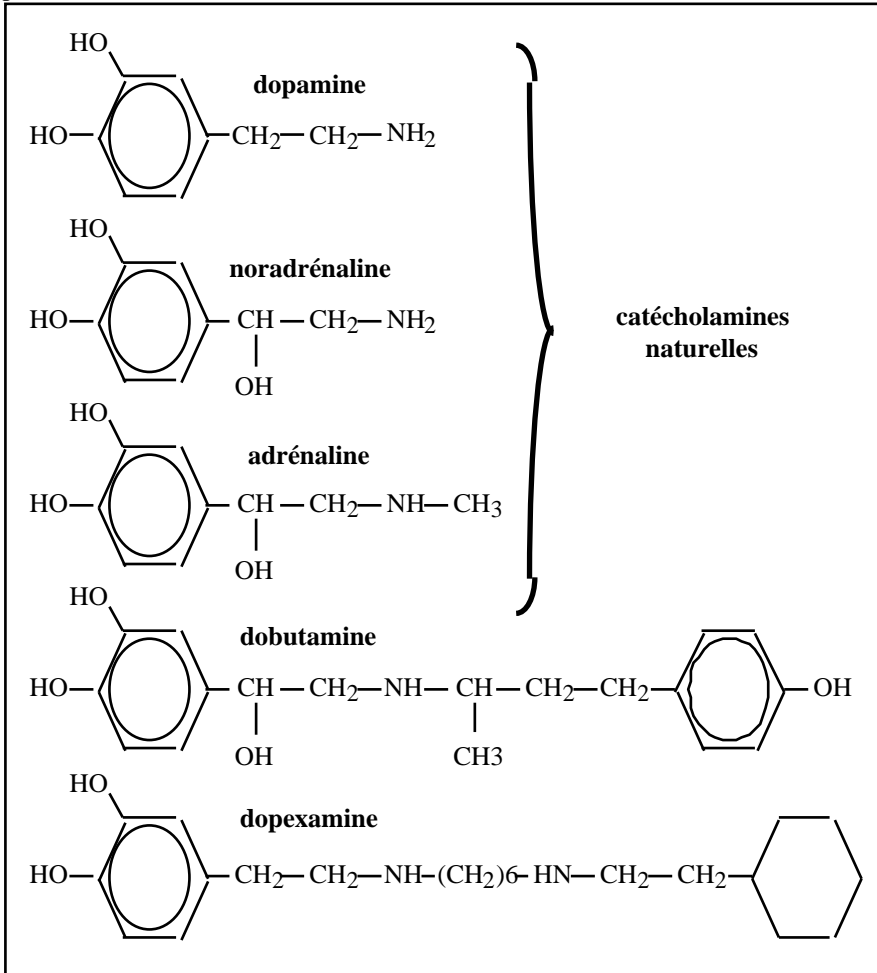


Figure 2

Formules chimiques des catécholamines naturelles et de deux médicaments de synthèse : un agoniste adrénérique, la dobutamine et un agoniste dopaminergique, la dopexamine

La vasoconstriction est nette et potentiellement néfaste au niveau des circulations splanchnique et rénale. L'association de la dobutamine (pour son effet

1-adrénergique prédominant) avec la noradrénaline (pour son effet 1-adrénergique prédominant) serait préférable à l'adrénaline seule à pression artérielle comparable [16].

La noradrénaline agit également sur l'ensemble des récepteurs adrénergiques : elle représente le modèle du «vasopresseur» en raison de son effet agoniste α -adrénergique prédominant. La perfusion IV continue est la seule utilisable en raison de la demi-vie brève (2 à 3 min) de la molécule. Si les faibles doses (< 2 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 30 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$) permettent d'observer les effets de la stimulation 1-adrénergique, la posologie habituelle (> 3 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou > 50 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$) entraîne une vasoconstriction α -adrénergique. Une hypertension avec bradycardie est le profil classique de la noradrénaline. Moins sensible à l'hyporéactivité vasculaire que la dopamine au cours des états septiques, la noradrénaline s'impose en cas d'hypotension réfractaire à la dopamine. Face à cet effet bénéfique, le débit cardiaque peut être réduit en raison de l'élévation de post-charge, ou augmenté en raison de l'augmentation du retour veineux et du renforcement de la force contractile du myocarde selon les circonstances. L'élévation de la pression artérielle peut favoriser la circulation rénale et protéger la filtration glomérulaire au cours des états septiques [17, 18]. De même, à pression comparable, la perfusion splanchnique est plus satisfaisante sous noradrénaline que sous dopamine [19]. Au cours du choc septique, une augmentation de l'extraction périphérique de l'oxygène est mise en évidence au cours des perfusions de noradrénaline par comparaison avec la dopamine : cet effet est attribué à une redistribution du flux sanguin au niveau des effecteurs [20, 21]. Un effet vasoconstricteur excessif peut survenir et se manifester par des nécroses cutanées, une défaillance rénale, voire une ischémie mésentérique.

3.1.2. DOBUTAMINE

Sympathomimétique de synthèse, la dobutamine agit sur les récepteurs adrénergiques β_1 et β_2 . Ses effets prédominent sur les récepteurs 1-adrénergiques. Comparée à l'isoprénaline (agoniste β_1 et β_2 adrénergique), la dobutamine a un effet inotrope positif supérieur et un effet chronotrope positif moindre, bien que dobutamine et isoprénaline augmentent la vitesse de conduction dans le tissu nodal dans la même proportion. L'effet agoniste β_2 -adrénergique de la dobutamine est moins intense que celui de l'isoprénaline ; la vasodilatation qui en résulte est le plus souvent anihilée par l'effet agoniste β_1 -adrénergique de la dobutamine. Ce dernier reste modeste par rapport à l'effet vasculaire de la noradrénaline [22]. Au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë, la vasodilatation observée est plus le fait d'un allègement réactionnel du tonus sympathique endogène qu'à l'effet β_2 -adrénergique. Toutefois une amélioration régionale au niveau de la circulation splanchnique [23] pourrait être le fait de cet agoniste au cours du sepsis au travers d'un effet anti-inflammatoire de la stimulation β_2 -adrénergique [24] ou/et par un effet microcirculatoire au niveau de la muqueuse intestinale [25, 26, 27, 28].

Un traitement prolongé (> 48 h) par la dobutamine entraîne une *down regulation* des récepteurs β -adrénergiques avec nécessité d'augmenter la posologie pour

maintenir stable l'effet du produit. Des perfusions intermittentes de dobutamine ont été utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec une amélioration de la tolérance à l'effort, mais sans aucun effet sur la survie. De même, une utilisation excessive pour obtenir des valeurs très élevées de transport artériel en oxygène provoquent une surmortalité [29]. Finalement, la dobutamine reste le médicament de la dysfonction systolique aiguë avec une possibilité d'effet bénéfique régional au travers de ses propriétés secondaires.

3.1.3. DOPAMINE

Cette catécholamine naturelle, précurseur de la noradrénaline (Figure 2), a de puissants effets cardiovasculaires et rénaux, de nature variable selon la posologie et d'ampleur diverse selon les patients. La dopamine agit au niveau des récepteurs α - et β -adrénergiques et des récepteurs DA₁- et DA₂-dopaminergiques [30]. Rapidement métabolisée par la MAO et la COMT, sa demi-vie est brève (1 min) et la dopamine est administrée en perfusion IV continue sans dose de charge. A faible posologie (0,5 à 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), la stimulation dopaminergique, en particulier DA₁, est prédominante. Il existe une vasodilatation rénale et mésentérique avec augmentation du débit sanguin rénal, du débit de filtration glomérulaire et de la natriurèse. A posologie plus élevée (3 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), les récepteurs β -adrénergiques, en particulier β_1 , sont stimulés, produisant un effet inotrope et chronotrope positifs. La réponse en fréquence cardiaque est variable selon l'équilibre entre récepteurs β_1 -adrénergiques et DA₂-dopaminergiques présynaptiques chez le patient car ces derniers limitent la libération de noradrénaline par le nerf sympathique au niveau de l'effecteur. L'augmentation de débit cardiaque est nette à cette posologie ; elle existe toutefois dès les plus faibles doses chez certains patients. A la plus forte posologie (10 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), la dopamine stimule les récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques directement et par l'intermédiaire d'une augmentation de la libération de noradrénaline au niveau de l'effecteur. La dopamine entraîne alors une élévation de la pression artérielle par vasoconstriction périphérique surajoutée aux effets cardiaques. Une arythmie ventriculaire et la perte des effets bénéfiques rénaux sont possibles à cette posologie. La dopamine est un médicament précieux au cours de la prise en charge des patients en insuffisance circulatoire aiguë ; elle est souvent l'agent de première intention. La grande variabilité interindividuelle liée à la multiplicité de ses modes d'action et de ses effets secondaires nécessitent un monitoring cardiovasculaire adapté pour des posologies $\leq 7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ et une administration titrée par rapport aux besoins du patient. La dopamine à faibles doses est un adjuvant thérapeutique intéressant chez les patients hyperadrénergiques [31] ou traités par la noradrénaline [32] pour prévenir et/ou traiter une rétention sodée.

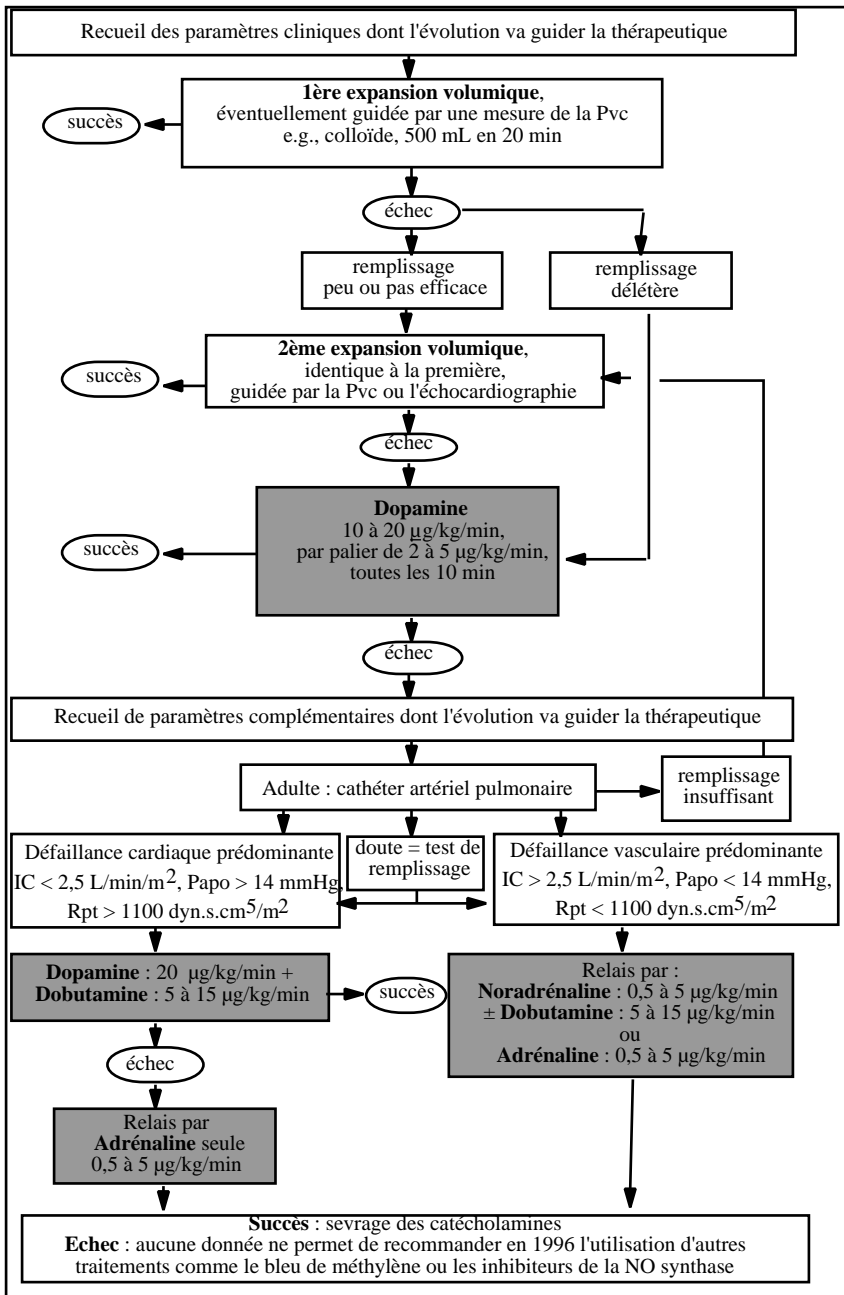


Figure 3

Résumé des recommandations de la Conférence de Consensus de Réanimation et de Médecine d'Urgence sur l'utilisation des catécholamines au cours du choc septique chez l'adulte. IC : index cardiaque ; Papo : pression artérielle pulmonaire d'occlusion; Pvc : pression veineuse centrale; Rpt : résistance périphérique totale.

3.1.4. DOPEXAMINE ET AUTRES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

L'efficacité de la dopamine dans le traitement des défaillances circulatoires a stimulé le développement de dérivés actifs par voie orale et dépourvus d'effet agoniste -adrénergique.

La fenoldopam est un agoniste DA1 sélectif administrable par voie orale. Elle n'agit pas sur les récepteurs DA2 dopaminergiques ou -adrénergiques. Malgré une activité -adrénergique, il s'agit d'un vasodilatateur six à neuf fois plus puissant que la dopamine. En raison de sa faible biodisponibilité (10 à 35 %) et des résultats décevants des essais cliniques probablement liés à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, la fenoldopam n'est plus préconisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertension artérielle. Sa place dans la prise en charge des crises hypertensives est mal précisée [30].

L'ibopamine est une prodrogue transformée par les estérases intestinales, hépatiques et plasmatiques, en épinine. Administrable par voie orale, l'ibopamine a une biodisponibilité de 75 % et l'épinine a des propriétés comparables à celle de la dopamine. L'ibopamine a été développée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque pour son effet vasodilatateur périphérique et ses effets rénaux. Toutefois, l'essai PRIME-2 (Prospective Randomized study of Ibopamine on Mortality and Efficacy in heart failure) a été interrompu en raison d'une surmortalité dans le groupe traité.

La dopexamine, comme la dopamine, n'est administrable que par voie intraveineuse. Sa structure est plus complexe que celle de la dopamine (Figure 2). La dopexamine stimule sélectivement les récepteurs DA1 dopaminergiques et 2-adrénergiques sans effets sur les récepteurs - et 1-adrénergiques. Une inhibition du recaptage de la noradrénaline au niveau neuronal doit être prise en compte pour comprendre les effets de la dopexamine et leur éventuelle variabilité [30]. A faibles doses (1 à 3 µg/kg/min), la dopexamine augmente le débit mésentérique parallèlement au débit cardiaque chez les patients présentant un bas débit sans augmenter, voire en diminuant le pH muqueux gastrique [33, 34] alors qu'elle augmente ce pH et la clairance du vert d'indocyanine sans modifier le débit cardiaque chez les patients présentant un syndrome inflammatoire [35]. A plus forte posologie (6 µg/kg/min), la dopexamine entraîne une élévation transitoire du débit cardiaque responsable des effets bénéfiques sur le pH muqueux gastrique et le vert d'indocyanine chez les patients septiques [36]. Les mécanismes d'augmentation du débit cardiaque ont été comparés au cours de perfusions de dopamine et de dopexamine : la première augmente le volume d'éjection systolique, la seconde provoque une tachycardie et une réduction de post-charge [37]. Au niveau rénal, dopexamine et dopamine à même dose (2 µg/kg/min) ont des effets comparables [38].

3.2. UTILISATION DES MEDICAMENTS AU COURS DU CHOC SEPTIQUE

Comme le montre la figure 3, les recommandations de la XV^{ème} Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence concernant l'utilisation des

catécholamines au cours du choc septique [39] privilégient les médicaments classiques en rationalisant leur administration. L'adaptation de la précharge ventriculaire gauche par l'expansion volumique est un préalable au traitement pharmacologique. La dopamine est choisie comme catécholamine de première intention avec une administration titrée jusqu'à 20 µg/kg/min. Outre l'évaluation de la précharge cardiaque, le rôle du monitoring cardiovasculaire est de définir le profil du patient : défaillance cardiaque, défaillance vasculaire ou défaillance mixte cardiaque et vasculaire afin de choisir un agoniste -adrénergique, un agoniste -adrénergique ou l'association des deux.

CONCLUSION

La répartition, la structure, le fonctionnement et les conséquences de la stimulation des récepteurs adrénergiques et dopaminergiques périphériques sont de mieux en mieux connus à l'état normal. L'évolution de ces caractéristiques au cours des états pathologiques représente une voie de recherche récente et largement ouverte. Elle a contribué à démontrer la vanité du renforcement de l'inotropisme au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque. Elle permet d'utiliser rationnellement les «bonnes vieilles drogues» et de soupçonner, sinon de toujours comprendre, les raisons de la variabilité de leurs effets entre les différents patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ahlquist RP. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586-600
- [2] Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Ludicna FP, Frown G. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967;214:597-598
- [3] Goldberg LI, Kohli JD, Glock D. Conclusive evidence for two subtypes of dopamine receptors. In: Woodruff GN, Poat JA, Roberts PJ, eds. *Dopaminergic systems and their regulation*. Mac Millan, Londres, 1986;195-212
- [4] Brodde OE, Karad K, Zerkowski HR, Rohm N, Reidemeister JC. Coexistence of α_1 - and α_2 -adrenoceptors in human right atrium. *Circ Res* 1983;53:752-758
- [5] Raisniman R, Brilay M, Langer SZ. Specific labelling of post-synaptic α_1 adrenoceptor in rat heart ventricle by 3H -WB 4101. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979;307:223-226
- [6] Ghaleh B, Béa ML, Dubois-Randé JL, Giudicelli JF, Hittinger L, Berdeaux A. Endothelial modulation of α_1 -adrenergic dilation of large coronary arteries in conscious dogs. *Circulation* 1995;92:2627-2635
- [7] Lockhandwala MF, Barrett RJ. Dopamine receptor agonists in cardiovascular therapy. *Drug Res* 1983;3:299-310
- [8] Prys-Roberts C. The changing face of adrenergic pharmacology. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1992;5:113-124
- [9] Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garbert V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Victor T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-823
- [10] Bristow MR. The α_1 -adrenergic receptor: configuration, regulation, mechanism of action. *Postgraduate Medicine* 1988;29:19-26
- [11] Chatterjee K. Heart failure therapy in evolution. *Circulation* 1996;94:2689-2693
- [12] Lechat P. Beta-blockade treatment in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) project. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:158-163
- [13] Böhm M, Kirchmayr R, Gierschih P, Erdmann E. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med* 1995;98:183-186
- [14] Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW. Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: Role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:155-167
- [15] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Int Med* 1984;100:483-490
- [16] Levy B, Bollaert PE, Nace L, et al. Epinephrine or norepinephrine-dobutamine for dopamine resistant septic shock. *Am J respir Crit Care Med* 1994;151:A447
- [17] Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987;15:134-137
- [18] Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria : Effects on afterload, urine flow and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989;17:179-180

- [19] Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354-1357
- [20] Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld ABJ, Thijs LG. Effect of dopamine versus norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest* 1989;95:1282-1288
- [21] Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock ? *Chest* 1993;103:1826-1831
- [22] Ruffolo R, Yaden E. Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;224:46-53
- [23] Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson L. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:324-329
- [24] Tighe D, Moss R, Bennett D. Cellular response to inflammation and its antagonism by α -2-adrenoceptor agonists. In: Vincent JL eds. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag, Berlin, 1996;119-134
- [25] Shepherd AP, Riedel GL, Maxwell LC, et al. Selective vasodilators redistribute intestinal blood flow and depress oxygen uptake. *Am J Physiol* 1984;247:G377-G384
- [26] Cain SM, Curtis SE. Systemic end regional oxygen uptake and lactate flux in endotoxic dogs resuscitated with dextran and dopexamine or dextran alone. *Circ Shock* 1992;38:173-181
- [27] Silverman HJ, Tuma P. Gastric tonometry in patients with sepsis: Effects of dobutamine infusion and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992;102:184-188
- [28] Nevière R, Chagnon JL, Mathieu D, et al. Effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal blood flow in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;151:A446.
- [29] Hayes MA, Timmins AC, Yan EHS, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-1722
- [30] Frishman WH, Hotchkiss H. Selective and nonselective dopamine receptor agonists: An innovative approach to cardiovascular disease treatment. *Am Heart J* 1996;132:861-870
- [31] Lherm T, Troché G, Rossignol M, Bordes P, Zazzo JF. Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intens Care Med* 1996;22:213-219
- [32] Richer M, Robert S, Lebel M. Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 1996;24:1150-1156
- [33] Gardebäck M, Settergren G, Ohquist G, Tiren C. Effect of dopexamine on calculated low gastric intramucosal pH following valve replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:599-604
- [34] Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995;74:149-154
- [35] Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995;108:1648-1654
- [36] Smithies M, Yee TH, Jackson L, Beale R, Bihari D. Protecting the gut and the liver in the critically ill: Effects of dopexamine. *Crit Care Med* 1994;22:789-795
- [37] Stephan H, Sonntag H, Henning H, Yoshimine K. Cardiovascular and renal haemodynamic effects of dopexamine: comparison with dopamine. *Br J Anaesth* 1990;65:380-387

[38] Gray PA, Bodenham AR, Park GR. A comparison of dopexamine and dopamine to prevent renal impairment in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia* 1991;46:638-641

[39] Raphaël JC, Antony I, Bellissant E, Bonmarchand G, Cotting J, Fierobe L, Gouyon JB, Hasselmann M, Leleu G, Misset B, Thevenin D. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique. *Réan Urg* 1996;4:441-450

